

氏名	清 水 紀 子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3771号
学位授与年月日	平成12年 3 月23日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Pentoxifylline Accelerates Gastric Ulcer Healing in Rats: Roles of Tumor Necrosis Factor- α and Neutrophils in The Early Phase of Ulcer Healing (ペントキシフィリンのラット胃潰瘍治癒促進作用：TNF- α および好中球の潰瘍治癒過程早期における役割)
論文審査委員	主 査 教 授 平川 弘聖 副主査 教 授 大谷 周造 副主査 教 授 金田 研司

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕炎症性サイトカインであるtumor necrosis factor- α (TNF- α)や好中球は、急性炎症の中心的な役割を果し、様々な臓器傷害に関与することが知られている。また、胃においても、Helicobacter pylori感染や非ステロイド系抗炎症剤などによる代表的な胃粘膜傷害の発生の機序に、これらの関与が示唆されているとともに、潰瘍再発のキーメカニズムとして関与することが実験モデルで証明されている(Arakawa T, et al. Dig Dis Sci, 1996, Watanabe T, et al. Am J Pathol, 1997)。しかしながら、これらの組織傷害因子の創傷治癒過程における意義については不明な点が多い。そこで、本研究ではTNF- α 産生抑制作用を有するpentoxifylline並びに抗好中球抗体を用いて、ヒト慢性胃潰瘍の実験モデルであるラット酢酸胃潰瘍の治癒過程におけるTNF- α および好中球の役割について検討した。

〔対象と方法〕ラットに酢酸胃潰瘍を作成し、4日目よりpentoxifylline(10mg/kg)を連日、あるいは抗好中球抗体(1ml/kg)を隔日に腹腔内投与した。ラットを経時的に屠殺し、1)潰瘍面積の測定、2)ELISA法によるTNF- α 量の測定、3)好中球の組織内浸潤の指標であるmyeloperoxidase(MPO)活性の測定、また、4)免疫組織化学染色法によるTNF- α 産生細胞の検討を行った。

〔結果〕1) pentoxifyllineおよび抗好中球抗体投与群における潰瘍面積は、投与4日目では対照群と差は認めなかったが、14日目の時点ではともに有意に縮小しており、両群において潰瘍治癒の促進が認められた。2) pentoxifyllineは、投与2、4および14日目の潰瘍部組織におけるTNF- α 量を、それぞれ42%、30%、35%減少させた。また、抗好中球抗体投与群においても4日目の時点で40%の低下が認められた。3)潰瘍部組織のMPO活性は、pentoxifyllineにより20日で55%、40日で50%抑制されていたが、この効果は14日目には消失していた。抗好中球抗体投与群のMPO活性は、40日で94%、14日目で55%抑制されていた。4)潰瘍部組織におけるTNF- α 陽性細胞は主にマクロファージであったが、一部の好中球にも陽性像が認められた。

〔結語〕以上より、TNF- α および好中球は潰瘍治癒遅延因子であることが判明した。また、TNF- α は潰瘍局所のマクロファージなどから産生され、潰瘍部への好中球浸潤に重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Tumor necrosis factor(TNF)- α や好中球は、急性炎症の中心的な役割を果たし、様々な胃粘膜傷害に関与することが知られている。しかしながら、これらの組織傷害因子の創傷治癒過程における意義については不明な点が多い。

本研究は上記の点を明らかにするためにTNF- α 産生抑制作用を有するpentoxifylline並びに抗好中球抗体を用いて、ヒト慢性胃潰瘍の実験モデルであるラット酢酸胃潰瘍の治癒過程におけるTNF- α および好中球の役割について検討したものである。

その結果、pentoxifyllineおよび抗好中球抗体は潰瘍の治癒を有意に促進させることを見いだしている。また、潰瘍部組織におけるTNF- α 量やMPO(myeloperoxidase)活性は、とくに潰瘍初期に有意に増加するが、免疫組織化学染色法によりTNF- α 産生細胞が主としてマクロファージと一部の好中球であることを証明している。そして、pentoxifyllineあるいは抗好中球抗体の投与により、このTNF- α 量とMPO活性の増加が抑制されることを見いだしている。

以上の成績は、TNF- α および好中球が潰瘍治癒遷延因子であることを示している。また、TNF- α は潰瘍局所のマクロファージなどから産生され、潰瘍部への好中球浸潤に関与していることを示唆するものである。

近年、優れた抗潰瘍剤の開発により、潰瘍の治療は比較的容易になったが、その罹患率が極めて高いことから、難治性を示す潰瘍は今なお治療の上で大きな課題をかかえている。本研究は潰瘍の治癒遷延を炎症という新しい機序から捉えたものであり、新たな治療法の開発を含め、潰瘍学の分野の発展に貴重な示唆を与えるものと考ええる。よって、本研究者は博士(医学)の学位を授与されるに値すると判定された。